

Б. Т. ТУСУПКАЛИЕВ, А. К. ЖУМАЛИНА, Б. А. ЖЕКЕЕВА,
О. В. ЗАВАЛЕННАЯ, Р. М. БАЙЖАНОВА

Западно-Казахстанский Государственный медицинский Университет имени Марата Оспанова,
кафедра детских болезней №1 с неонатологией
г. Актюбе, Казахстан

СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

В последние годы возросло выявляемость внутриутробных инфекций, в частности вирусной этиологии. Частота встречаемости внутриутробных инфекции колеблется от 6 до 53% и около 70% среди недоношенных детей. Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусной инфекцией колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8%. В структуре ВУИ вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются наиболее опасными и трудно диагностируемыми. Использовался теоретический метод исследования. Было проанализировано множество отечественных и зарубежных статей.

Ключевые слова: цитокины, синдром системного воспалительного ответа, врожденный иммунитет, новорожденный с малой массой тела, ЦМВ, ВПГ.

Актуальность. Внутриутробным инфекциям принадлежит центральное место среди проблем перинатальной медицины и являются наиболее актуальными и дискуссионными проблемами современной неонатологии.

По данным Шабалова Н.П., среди недоношенных детей, родившихся с массой 1000 г и более, доля инфекции в структуре причин смерти в 15-20 раз выше, чем среди доношенных. Самые высокие показатели отмечаются среди глубоконедоношенных с весом при рождении менее 1000 г.

Исследования показали, что внутриутробная герпетическая инфекция и сепсис - это клиническое проявление особого типа реагирования организма на повреждающий фактор, в роли которого чаще всего выступает бактериальная или грибковая флора, и выражающийся во взаимодействии системного воспалительного и противовоспалительного ответов с временным или устойчивым преобладанием одного из них. Частота первичного сепсиса составляет 1-8 на 1000 живорожденных. Летальность высокая (13-50%), максимальная - среди недоношенных новорожденных и детей с ранним появлением и молниеносным течением заболевания.

R.C. Vone и W. Ertel (1992) выдвинули теорию о системном воспалительном ответе и цитокиновой концепции патогенеза как внутриутробной инфекции так и сепсиса, согласно которой прогрессирование внутриутробной инфекции и сепсиса с развитием полиорганной недостаточности лежит дисбаланс системного воспалительного и системного противовоспалительного ответов [1].

Необходимо отметить, что в последнее время отмечается рост частоты внутриутробного инфицирования плода и новорожденного вирусами простого герпеса I и II типов, цитомегаловирусом, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum (Нисевич Л.Л., 1999; Тареева Т.Г., 2000; Серова О.Ф., 2000; Самсыгина Г.А., 2000, Шабалов Н.П., 2004) [2,3].

Присутствующий в организме беременной женщины и плода вирусных агентов вызывает иммунопатологическое воздействие в системе мать-плацента-плод и приводит к иммуносупрессии, снижает активность цитокинов, регулирующие процесс воспаления. Развивается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, при этом нарушается формирование адекватного адаптивного иммунитета и снижается резистентность, что может привести к значительной локальной активации воспалительного процесса и даже его генерализации с последующим быстрым истощением.

Внутриутробная инфекция вирусно-бактериальной этиологии и сепсис представляют собой системный воспалительный ответ на инфекцию, согласно определениям Американской Согласительной Комиссии (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1991) [4].

Особенности ССВО при неонатальном сепсисе. Основной особенностью неонатального сепсиса является то, что он развивается в организме со сниженным иммунным статусом. Организм новорожденного имеет повышенную чувствительность к инфекциям. Доношенный новорожденный ребенок имеет биологически зрелый иммунитет, который может подавить развитие реакции системного воспаления, аутоиммунные процессы и шок. Зрелый иммунитет помогает ему выжить в условиях интенсивной колонизации в

интранатальном периоде при попадании антигенов через поврежденные защитные барьеры. Одним из ведущих механизмов постнатальной адаптации иммунной системы является активация системы цитокинов [5,6,9,15]. При запуске системы цитокинов организм новорожденного постепенно приобретает информацию об окружающем мире, вследствие чего формируется нормэргический иммунный ответ [9,10].

В периоде новорожденности имеется повышенная склонность к генерализации инфекционно-воспалительного процесса. Организм новорожденного ребенка не способен осуществлять сосудистый компонент воспалительной реакции из-за недостаточности или незрелости нейrogenного тонуса сосудов, поэтому выражены артериальная и венозная гиперемии и явления экссудации. Учитывая выше изложенное можно утверждать, что новорожденному ребенку свойственен альтернативно-дегенеративный тип воспаления. Генерализации способствует слабо выраженный пролиферативный компонент, незрелость барьерной функции лимфатических узлов (эффективна лишь начиная с 3-х месяцев, а у недоношенных с 5-6 мес жизни), возможность внутримикрофагальной персистенции возбудителя [11,12,13].

Сепсисом новорожденных или неонатальным сепсисом, называют сепсис, возникающий на первом месяце жизни и являющийся инфекционным ациклическим заболеванием, вызванным условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция фагцитарной системы организма новорожденного с развитием неадекватного системного воспалительного ответа [14].

В клинической картине больше пользуются классификацией Самсыгиной Г.А., в которой учтены 3 основополагающих момента неонатального сепсиса, и отличие от классификации представленной в МКБ-10.

Сепсис диагностируют у новорожденных детей с факторами риска и клиническими признаками ССВО + 4 лабораторных признака ССВО инфекционного генеза. Если у ребенка имеется клинически очевидный инфекционный очаг, то для диагностики сепсиса было достаточно 4 клинических и 3-х лабораторных признаков ССВО инфекционного генеза. Данные критерии диагностики сепсиса не совсем удобны, так как согласно многочисленным зарубежным данным лишь примерно у 20% больных ССВО имеет инфекционный генез, а остальные 80% ССВО обусловлены врожденной вирусной инфекцией тяжелой асфиксией, кровопотерей, родовой травмой, нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями. По мнению Шабалова Н.П., Иванова Д.О., сепсис - диагноз исключения всей той патологии, которая вызывает ССВО, и подтверждения инфекционной бактериальной природы ССВО [10].

Отечественные и зарубежные исследователи обратили внимание, что сепсис у детей протекает по - разному, т.е. является гетерогенным, как и большинство нозологических форм, но клинко-лабораторных форм их не было предложено [1,15,16]. В 2002 г. исследованиями Д.О. Иванова были предложены и выделены клинко-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных и разработаны критерии диагностики неонатального сепсиса, установлено что наличие 2-х клинко-лабораторных вариантов неонатального сепсиса: гипозэргического и гиперэргического, различающихся по характеристике системного воспалительного ответа (реакции красной и белой крови, гемостаза, спектру белков острой фазы,

параметрам иммунитета, уровню ТТГ и Т3), а также по срокам появления, степени, длительности и характеру гемодинамических, дыхательных и метаболических расстройств. Также были выявлены различия в профиле антенатальных факторов риска при 2-х вариантах сепсиса: при гипозэргическом варианте (в группе доношенных и недоношенных со сроком гестации >32 недель) присутствовали заболевания матерей с генетической предрасположенностью в виде атопии и эндокринопатии, отсутствующие в гиперэргическом варианте. Выделены 2 варианта ДВС – синдрома при сепсисе: декомпенсированный, характеризующийся общей гипокоагуляционной и гипоагрегационной направленностью, и сверхкомпенсированный, характеризующийся кризами гиперкоагуляции и гиперагрегации [13,15,16].

При гипозэргическом варианте установлен факт высокой частоты гипотиреоидизма (у 78,5 % новорожденных), при гиперэргическом варианте (65,3% детей), обнаружена высокая частота толерантности к СТГ. У детей со сроком гестации 28-32 недели также, как и у более зрелых новорожденных, сепсис имеет 2 клинико-лабораторных варианта, сохраняющих основные черты гипозэргического и гиперэргического вариантов. Однако, имеются некоторые различия в параметрах красной крови и степени тяжести метаболических расстройств. Чаще диагностирован тяжёлый шок и только при гипозэргическом варианте имели место кровоизлияния в надпочечники. Сепсис у детей со сроком гестации менее 28 недель не имеет выраженных различий по вариантам [17].

По сей день диагностика неонатального сепсиса представляет большие трудности, т.к. несмотря на многолетнее изучение данного заболевания, в педиатрической практике до настоящего времени нет четких общепринятых клинических и лабораторных критериев диагноза, которые полностью удовлетворяли бы требованиям доказательной медицины.

В последнее время особое место имеет изучение провоспалительных и противовоспалительных иммуноцитоклинов, вырабатываемых при сепсисе у новорожденных. Так в первом триместре беременности эмбриональные купферовские клетки печени обладают характеристиками зрелых макрофагов и способны продуцировать ИЛ-1 β, играя значительную роль в противомикробной защите плода. Ряд авторов [17,19] отмечают сходную, а иногда и повышенную по сравнению с таковыми у взрослых способность макрофагов и моноцитов доношенных детей к выработке ИЛ-1 β. ИЛ 1β повышается при различных стрессовых ситуациях, при инфекционном процессе, в частности при вирусных инфекциях, при гипоксии и асфиксии в родах.

По данным Шабалова Н.П. сывороточное содержание противовоспалительного ИЛ-10, являющегося продуктом Т-хелперов 2-го типа, ответственных за формирование гуморального антиген-специфического иммунного ответа, и играющего роль антагониста ряда цитокинов у новорожденных с сепсисом значительно выше, чем у инфицированных новорожденных, так и у неинфицированных новорожденных. Отмечается преобладание содержания ИЛ-10 при раннем начале сепсиса, а также у новорожденных с гипозэргическим вариантом его течения. Полученные данные позволяют утверждать, что сепсис у новорожденных протекает на фоне устойчивого преобладания системного противовоспалительного ответа.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) является ключевым патогенетическим звеном как при сепсисе, так и при других критических состояниях организма неинфекционного генеза, угрожающее риском развития полиорганной недостаточности (ПОН). Синдром системного воспалительного ответа проявляется от незначительных изменений в лабораторных данных до ярко выраженных клинических проявлений в виде сепсиса и септического шока.

Основная роль в формировании иммунного ответа при ССВО принадлежит инфекционному агенту. В основе неблагоприятных исходов при ДНК-вирусной инфекции, вирусом простого герпеса 1,2 типа лежат иммунные механизмы. Вирус простого герпеса, цитомегаловирус приводят к угнетению иммунитета и способны подавлять функциональную активность макрофагов, Т-лимфоцитов, естественных киллеров, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов, активности цитотоксических Т-эффекторов [11, 12].

Различные инфекционные агенты являются «первичным звеном» болезни как комплексного патологического процесса, охватывающего организм. Патогенез инфекционного процесса

сложен и он включает в себя ряд последовательных, поочередно протекающих этапов. При этом отмечается вовлечение в патологический процесс всех органов и систем организма с последующим развитием специфической иммунной реакции. В инфицированном организме начинают развиваться эндо- и экзотоксикоз, в результате чего тканевые макрофаги и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) начинают продуцировать ряд цитокинов. Цитокины и другие биологически активные медиаторы воспаления начинают продуцироваться при антигенной атаке иммунной системы новорожденного. Также цитокины принимают участие в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления, обеспечивая взаимодействие всех органов и систем между собой [11,12,20].

Цитокины – это единая система иммунопептидов низкой молекулярной массы, регулирующих функции клеток различной тканевой принадлежности. Действие цитокинов многофункционально. Их рецепторы расположены на различных типах клеток. Поэтому в зависимости от локализации клеток – мишеней, изменений экспрессии рецепторов и сопутствующего действия других регуляторных факторов действие отдельных цитокинов может отличаться не только разнообразием своих регуляторных эффектов, но и их неоднозначностью, вплоть до противоположности их эффектов в различных средовых ситуациях.

Особенности ССВО при внутриутробных вирусных инфекциях (ЦМВ, ВПГ). Клинические симптомы ДНК – вирусных инфекции у новорожденных весьма разнообразны, зачастую принимает генерализованный характер, имеют зависимость от степени зрелости организма и времени возникновения инфекционного процесса [17,21,22]. Одним из факторов приводящих к генерализации инфекционного процесса вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, к развитию системного воспалительного ответа плода и новорожденного является хроническая инфекция матери. Механизмы внутриутробного инфицирования и внутриутробной инфекции плода пока остаются до конца не изученными. Основная роль в прогрессировании патологических процессов принадлежит нарушению иммунного гомеостаза в системе мать – плацента – плод. На фоне беременности происходит изменение системного и локального цитокинового профилей. Для успешного протекания беременности требуется определенный баланс Th1/Th2 лимфоцитов, Th медиаторы индуцируют выкидыш, Th2 медиаторы (ИЛ-10) защищает эмбрион и препятствует отторжению плода [23]. Во время нормально протекающей беременности превалирует Th2 (гуморальный) иммунный ответ. В ответ на изменение цитокинового профиля и связанную с этим активацию эндотелия в организме плода формируется синдром воспалительного ответа [17,18,20], который может проявляться не только преждевременными родами, но и мультиорганной патологией.

По данным Г.А. Самсыгиной врожденная контаминация плода цитомегаловирусом наблюдается в 38,3% родов. Вирусом простого герпеса – 26,5%, микоплазмой – 55,5%, уреаплазмой – 55,3%, хламидиозом – 40,3%, кандидозом – 33,1% [3]. Таким образом, 80,5% детей рождаются контаминированными условно-патогенной флорой урогенитального тракта беременной. У детей с осложненным течением раннего неонатального периода, по данным Д.Б. Лавровой, высока распространенность ассоциации бактерий и вирусов: у 78,3% новорожденных выделены энтеровирусы, у 22% – вирусы простого герпеса, у 48,3% – цитомегаловирус [17,22]. Присутствие в организме новорожденного вирусной инфекции или любой другой инфекции, несмотря на высокую инфицированность, не всегда указывает на то, что в организме новорожденного имеется патологический процесс.

По данным Arvin А.М., ряд вирусов, в частности ВПГ и ЦМВ, экспрессируют белки с высокой степенью гомологии с рецепторами цитокинов, которые служат ловушками для хемокинов (это специальная разновидность цитокинов, контролирующая процессы миграции и активации клеток иммунной системы), что приводит к уменьшению содержания цитокинов и снижает реактивность организма новорожденного. Для организма беременной женщины такие иммунные изменения являются не опасными, но они могут заметно повлиять на состояние плода и новорожденного, не имеющего развитой иммунной системы [8,17].

Данные, представленные И.И. Бочаровой, свидетельствуют о том, что смешанная урогенитальная инфекция у женщин во

время беременности неблагоприятно влияет на становление иммунитета у новорожденного, приводя к смещению иммунного процесса в сторону пролиферации и нарушению дифференцировки клеток, что вызвано внутриутробной антигенной стимуляцией плода с формированием к моменту рождения дефицита Т- и В-клеточных систем иммунитета, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, нарушения функционирования системы интерферона [10,16]. Особую проблему представляют дети с внутриутробной инфекцией, иммунная система которых еще до рождения подвергается антигенной нагрузке. При этом недостаточная

морфофункциональная зрелость организма новорожденных детей с малой массой тела при рождении усугубляет понимание уровня концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, а именно, трактовку их уровня для использования в диагностике или, наоборот, для отрицания ССВО у этих детей при внутриутробной герпетической инфекции. Сходность клинической картины бактериальной и внутриутробной герпетической инфекции требует дальнейшей разработки вспомогательных методов исследования, на что и направлена наша научная работа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bone R.S. The pathogenesis of sepsis. // Ann.Intern.Med. 1991.Vol. 115. P.457-468.
2. Шабалов Н.П. Гетерогенность системного воспалительного ответа при неонатальном сепсисе // Мед.акад. журнал – 2001.-Т.№1, №3.- С. 81-90.
3. Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии // Педиатрия. – 2003. - №3. – С. 35-45.
4. American College of chest physicians society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis// Critical Care Medicine. 1992. - Vol 20 - №6 - P. 864-874.
5. Черных Е.Р. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунол. 2001. - Т.3. - № 3. - С. 415-429.
6. Tusupkaliev B.T. Tolegenova G.A.Shalekenova S.E. Gerasimenko N.I. Vnutriutrobnye infektsii u novorozhdennykh detey.[Intrauterine infection in newborns]. Aktobe: 2004. - P. 79.
7. Dessi A. et.al. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infections: Metabolomics // Early Human Development 90 (SUPPL. 1). 2014. P. 19-S21.
8. Kurokawa C.S. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes // Turkish Journal of Pediatrics. 2013. - 55(6). - P. 598-605.
9. Бочарова И.И. Формирование иммунного ответа у новорожденного при смешанной урогенитальной инфекции у матерей. // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.4. - №2. – С. 230-231.
10. Хабаров А.С. Цитокины в иммунном ответе в норме и патологии.// Иммунокоррекция: методическое пособие Барнаул: АГМУ, 2004. – 55 с.
11. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: 2т./4-е издание исправленное и дополненное – М.: «МЕДпресс – информ». 2006 - Т. I - 608 с.
12. Вельтищев Ю.Е. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - 78 с.
13. Извекова И.Я. Клинические и иммуно – патогенетические закономерности генерализованных инфекций перинатального и раннего постнатального периодов: автореф.дис. ...д-ра мед. наук. – Новосибирск: 2005. – 44с.
14. Allen, J.N. Changes in mononuclear phagocyte microtubules after endotoxin stimulation: I. Changes in microtubule stability // Am. J. of Respiratory Cell and Moleculae Biology. - 1997. - Vol. 16. - P. 119-126.
15. Santana C. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. // Acta Paediatr. – 2001. - №90. – P. 1176-11781.
16. A. Zuppa Evaluation of C – reactive protein and other immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis // Minerva Pediatr. 2007. – Vol. 59 №3. - P. 267-274.
17. Atici A. Serum interleukin 1β in neonatal sepsis // Acta Paediatr. 1996. – Vol. 85. – P. 371-378.
18. Зимина Е.П. Особенности иммунного статуса новорожденных детей различного гестационного возраста // Российский педиатрический журнал. 2007. - №4. - С.7-10.
19. Amat, M. Evolutio of leukotriene B4, peptide leukotriens, and intrleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syn173 drome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognosticstudy // Critical Care Medicine. - 2000. - Vol. 28. - N.1. - P. 57-62.
20. Goncalves, L.F. Intrauterine infection and prematurity // R. Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev. -2002.- Vol. 8. - N. 1.-P. 3-13.
21. Wojszak I., Szczapa J. Diagnostic value, of inflammatory mediators in newborn infants evaluated; for early-onset infection //Archives of Perinatal Medicine. 2003. Vol: 9(1). - P.28-33.
22. GotschF., Romero R. The fetal inflammatory response syndrome //Clinical Obstetrics and Gynecology.- 2007. - Vol; 50. - P: 652-683.
23. Gogos.A., Drosos E. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis //The Journal of Infection Disease. 2000. - Vol. 181(1). - P. 176-180

**Б. ТУСУПКАЛИЕВ, А.К. ЖУМАЛИНА, Б.А. ЖЕКЕЕВА,
О.В. ЗАВАЛЕННАЯ, Р.М. БАЙЖАНОВА**

*Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті,
№1балалар аурулары және неонатология кафедрасы
Ақтөбе қаласы, Қазақстан*

АЗ САЛМАҚПЕН ТУЫЛҒАН НӨРЕСТЕЛЕРДІҢ ГЕРПЕТИКАЛЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫНДАҒЫ ЖҮЙЕЛІ ҚАБЫНУ СИНДРОМЫ

Түйін: Соңғы жылдары құрсақшілік инфекцияны, соның ішінде вируспен шақырылатын түрлерін анықтау күрт көбейді. Құрсақшілік инфекциялардың кездесу жиілігі 6%-дан 53%-ға дейін өсіп, соның ішінде шала туған нәрестелердің үлестік салмағы 70%-ға жетіп тұр. ДНҚ-вирусты құрсақшілік инфекциядан болатын ерте неонатальдік аурушандық және өлім-жетім жиілігі 5,3%-ден 27,4%-ға дейін, ал өлі туылу көрсеткіші 16,8%-ға жетіп тұр. Құрсақшілік инфекциялар құрылымында вирус және вирус-қосарланған түрлері ең қауіпті және қиындықпен анықталатын түрлеріне жатады. Зерттеудің теоретикалық түрі қолданылады. Көптеген отандық және шетелдік мақалалар талдаудан өткізілді.

Түйінді сөздер: цитокиндер, жүйелі қабынудың иммунды жауабы, туа біткен иммунитет, туылған кездегі аз салмақ, цитомегаловирусы, қарапайым герпес вирусы.

**B. TUSSUPKALIEV, A. ZHUMALINA, B. ZHEKEYEVA,
O. ZAVALYONNAYA, R. BAIZHANOVA**

West Kazakhstan State Medical University Marat Ospanov

*department of childhood diseases №1 with neonatologist
Aktobe city. Kazakhstan*

**SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME WHEN HERPES
INFECTIONS IN NEWBORNS WITH LOW BIRTH WEIGHT**

Resume: In recent years, increased detectability intrauterine infections, in particular viral etiology. The incidence of intrauterine infection varies from 6 to 53% and 70% of preterm infants. The frequency of early neonatal mortality and morbidity in the intrauterine infection DNA virus infection ranges from 5.3 to 27.4% and reached 16.8% of stillbirths.

The structure of the intrauterine infection the virus and / or virus-associated infections are the most dangerous and difficult to diagnose. We used a theoretical method of research. We analyzed a lot of domestic and foreign articles.

Keywords: cytokines, systemic inflammatory response syndrome, congenital immunity, newborns with low birth weight, CMV, HSV.